



**PENGARUH MADU TERHADAP GAMBARAN  
MIKROSKOPIS HEPAR PADA TIKUS WISTAR JANTAN  
YANG DIINDUKSI MONOSODIUM GLUTAMAT**

*THE EFFECT OF HONEY IN LIVER MICROSCOPICS APPEARANCE ON  
WISTAR RATS INDUCED BY MONOSODIUM GLUTAMATE*

**LAPORAN HASIL PENELITIAN  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai gelar  
sarjana strata-1 kedokteran umum**

**REKHA RAKHMA HIDAYAH  
22010111130125**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2015**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI**

**PENGARUH MADU TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS HEPAR  
PADA TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI MONOSODIUM  
GLUTAMAT**

*THE EFFECT OF HONEY IN LIVER MICROSCOPICS APPEARANCE ON  
WISTAR RATS INDUCED BY MONOSODIUM GLUTAMATE*

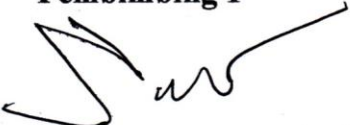
Disusun oleh

**REKHA RAKHMA HIDAYAH**  
**22010111130125**


Telah disetujui

Semarang, 26 Juni 2015


**Pembimbing 1**

  
**dr. Siti Amarwati, Sp.PA(K)**  
**195108061979032001**

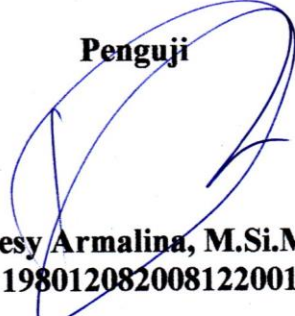
**Pembimbing 2**

  
**dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med**  
**198412142010121002**

**Ketua Penguji**

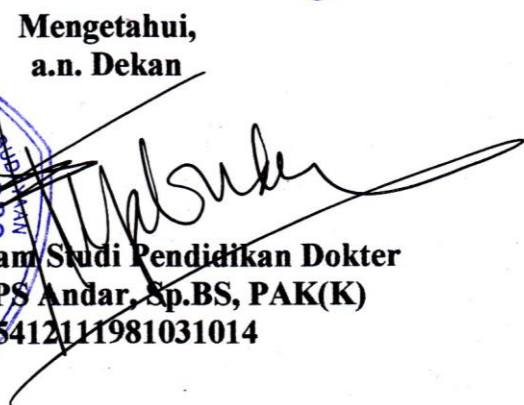
  
**Dr. dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL**  
**196710021997021001**

**Penguji**

  
**dr. Desy Armalina, M.Si.Med**  
**198012082008122001**

**Mengetahui,**  
**a.n. Dekan**



  
**Ketua Program Studi Pendidikan Dokter**  
**dr. Eric BPS Andar, Sp.BS, PAK(K)**  
**195412111981031014**

## **PERNYATAAN KEASLIAN**

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama mahasiswa : Rekha Rakhma Hidayah  
NIM : 22010111130125  
Program studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi  
Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro  
Judul KTI : Pengaruh Madu Terhadap Gambaran Mikroskopis  
Hepar pada Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi  
Monosodium Glutamat

Dengan ini menyatakan bahwa :

- 1) KTI ini ditulis sendiri, tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 19 Juni 2015

Yang membuat pernyataan,

Rekha Rakhma Hidayah

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Laporan Hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penulis menyadari sangatlah sulit untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Bersama ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik.
3. dr. Siti Amarwati, sp. PA (K) selaku dosen pembimbing 1 dan dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med selaku dosen pembimbing 2 yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing saya dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Orang tua beserta keluarga penulis yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material, memberikan semangat dan dorongan agar laporan hasil akhir penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.
5. Para sahabat yang selalu memberi dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah Ini.
6. Serta pihak lain yang tidak mungkin penulis sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis ini dapat diselesaikan dengan baik.

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
DAFTAR GRAFIK.....	xi
DAFTAR SINGKATAN .....	xii
ABSTRAK.....	iv
 BAB I PENDAHULUAN .....	 1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Permasalahan penelitian.....	4
1.3 Tujuan penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan umum .....	5
1.3.2 Tujuan khusus .....	5
1.4 Manfaat penelitian.....	5
1.5 Keaslian penelitian .....	6
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 12
2.1 Metabolisme dan Efek Negatif MSG pada Hepar.....	12
2.2 Pengaruh MSG pada Histopatologi Hepar .....	17
2.3 Mekanisme Proteksi Madu Akibat Efek Negatif MSG Pada Hepar ....	22
 BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS .....	 25
3.1 Kerangka teori.....	25
3.2 Kerangka konsep.....	26

3.3	Hipotesis.....	26
3.3.1	Hipotesis mayor .....	26
3.3.2	Hipotesis minor .....	26
BAB IV METODE PENELITIAN .....		27
4.1	Ruang lingkup penelitian .....	27
4.2	Tempat dan waktu penelitian .....	27
4.3	Jenis dan rancangan penelitian.....	27
4.4	Populasi dan sampel penelitian .....	29
4.4.1	Populasi penelitan .....	29
4.4.2	Sampel penelitian .....	29
4.4.2.1	Kriteria inklusi .....	29
4.4.2.2	Kriteria ekslusi .....	29
4.4.2.3	Kriteria <i>drop out</i> .....	30
4.4.3	Cara <i>sampling</i> .....	30
4.4.4	Besar sampel .....	30
4.5	Variabel penelitian .....	30
4.5.1	Variabel bebas .....	30
4.5.2	Variabel terikat.....	30
4.6	Definisi operasional .....	31
4.6.1	Variabel bebas .....	31
4.6.2	Variabel terikat.....	33
4.7	Cara pengumpulan data.....	35
4.7.1	Alat.....	35
4.7.2	Bahan .....	36
4.7.3	Jenis data .....	37
4.7.4	Cara kerja .....	37
4.8	Alur penelitian.....	40
4.9	Analisis data .....	41
4.10	Etika penelitian.....	41
4.11	Jadwal penelitian.....	42

BAB V HASIL PENELITIAN .....	43
5.1 Analisis sampel penelitian.....	43
5.2 Uji <i>Kappa</i> .....	44
5.3 Analisis Deskriptif dan Hipotesis.....	45
BAB VI PEMBAHASAN.....	52
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN .....	60
7.1 Simpulan .....	60
7.2 Saran.....	61
DAFTAR PUSTAKA .....	62
LAMPIRAN-LAMPIRAN.....	73

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian Sebelumnya Mengenai Madu dan MSG .....	7
Tabel 2. Kriteria Penilaian Histopatologis Hepar <i>Manja Roenigk</i> .....	33
Tabel 3. Derajat Kerusakan Sel Hepar <i>Pramyothin</i> .....	34
Tabel 4. Kriteria Penilaian Kerusakan Hepar .....	35
Tabel 5. Rancangan Kegiatan Penelitian .....	42
Tabel 6. Uji Kappa untuk pemeriksaan Histopatologis Hepar.....	44
Tabel 7. Hasil Pengamatan Kerusakan Histopatologi Hepar dan Hipotesis ....	48
Tabel 8. Tabel Konversi Dosis Pages dan Barnes.....	76
Tabel 9. Kandungan nutrisi madu <i>black forest</i> .....	78



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Gambaran Mikroskopis Hepar yang Dipapari MSG.....	14
Gambar 2. Zona 1, Zona 2, dan Zona 3 Lobulus Hepar.....	17
Gambar 3. Kerangka Teori.....	25
Gambar 4. Kerangka Konsep .....	26
Gambar 5. Rancangan Penelitian .....	28
Gambar 6. Alur Penelitian.....	40
Gambar 7. Gambaran Mikroskopis hepar kelompok P1 .....	46
Gambar 8. Gambaran Mikroskopis hepar kelompok P2 .....	48
Gambar 9. Gambaran Mikroskopis hepar kelompok P3 .....	49
Gambar 10. Madu <i>black forest</i> .....	78

## DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1: Metode Baku Pemeriksaan Jaringan .....	73
LAMPIRAN 2: Perhitungan Dosis .....	76
LAMPIRAN 3: Data Spesifikasi Madu .....	78
LAMPIRAN 4: Hasil Pengamatan Mikroskopis Hepar .....	79
LAMPIRAN 5: Hasil Perhitungan SPSS .....	80
LAMPIRAN 6: Ethical Clearance .....	89
LAMPIRAN 7: Surat Permohonan Ijin Penelitian.....	90
LAMPIRAN 8: Surat Keterangan Perizinan Penelitian.....	91
LAMPIRAN 9: Surat Keterangan Kesehatan Hewan Coba .....	92
LAMPIRAN 10: Surat Keterangan Penelitian .....	94
LAMPIRAN 11: Dokumentasi Penelitian .....	95
LAMPIRAN 12: Biodata Penulis .....	97

## **DAFTAR GRAFIK**

GRAFIK 1. Derajat Kerusakan Histopatologi Tiap Kelompok .....	50
---	----

## DAFTAR SINGKATAN

AGE	: <i>Advanced Glycation End</i>
ALT	: Alanin Aminotransferase
AST	: Aspartat Aminotransferase
CAT	: <i>Catalase Activity</i>
DHA	: Dihidroaskorbat
FDA	: <i>Food and Drugs Administration</i>
G6PD	: <i>Glucose-6-Phospate Dehydrogenase</i>
GP <sub>X</sub>	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
GR	: <i>Glutathione Reductase</i>
GSH	: <i>Glutathione sulfhydril</i>
GST	: <i>Glutathione-S-Transferase</i>
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
JECFA	: <i>Join Expert Committee on Food Additives</i>
MDA	: <i>Malondealdehyde</i>
MSG	: Monosodium glutamat
NADPH	: Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen
NADPR	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate- Reduced</i>

NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor-Kappa B</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PPAR- $\alpha$	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-<math>\alpha</math></i>
PPP	: <i>Pentose Phosphate Pathway</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TAS	: <i>Total Antioxidant Status</i>
TBARS	: <i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i>
TNF $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
UCP-2	: <i>Uncoupling Protein-2</i>

# **PENGARUH MADU TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS HEPAR PADA TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI MONOSODIUM GLUTAMAT**

Rekha Rakhma Hidayah<sup>1</sup>, Siti Amarwati<sup>2</sup>, Hermawan Istiadi<sup>2</sup>  
**ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Monosodium glutamat (MSG) telah dikonsumsi secara luas di dunia sebagai penyedap masakan. Efek MSG dilaporkan dapat menyebabkan *Chinese Restaurant syndrome*, hiperlipidemia, hiperglikemia, dan stres oksidatif. Efek toksik terhadap hepar dilaporkan meningkatkan peroksidasi lipid, kerusakan hepatosit, degenerasi dan nekrosis sel-sel hepatosit. Madu memiliki manfaat yang potensial dalam mengurangi peroksidasi lipid pada jaringan hepar sebagai antioksidan eksogen. Madu memiliki efek hepatoprotektif dan diharapkan dapat memperbaiki derajat kerusakan hepar.

**Tujuan:** membuktikan pengaruh pemberian madu dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus wistar jantan yang diinduksi MSG.

**Metode:** Penelitian ekperimental laboratorik dengan *Post Test-Only Control Group Design*. Sampel terdiri dari 18 tikus Wistar jantan yang terbagi menjadi 3 kelompok. Kelompok P1, P2, P3 diberi MSG peroral sebesar 6mg/g/hari. Setelah 60 menit, P2 dan P3 diobati dengan madu peroral sebesar 2 g/kg/hari (P2) dan 4 g/kg/hari (P3). Setelah intervensi selama 30 hari, dilakukan pembuatan preparat hepar dan pemeriksaan gambaran mikroskopis. Uji analisis menggunakan *Kruskal-Wallis* dan *Mann Whitney*.

**Hasil:** Pemeriksaan histopatologi menunjukkan sebagian besar terjadi nekrosis zona 2 pada hepar yang diinduksi MSG dan kerusakan ringan (degenerasi parenkimatos) pada mikroskopis hepar yang diberi madu dosis bertingkat. Hasil uji *kruskal-wallis* memberikan perbedaan yang bermakna pada seluruh kelompok (P1,P2 dan P3) dengan  $p=0.000$ . Hasil Uji Mann whitney memberikan perbedaan yang bermakna pada P1-P2 ( $p=0.000$ ), P1-P3 ( $p=0.000$ ), namun perbedaan tidak bermakna pada P2-P3 ( $p=0.277$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian madu dosis bertingkat memberikan gambaran mikroskopis hepar yang bermakna.

**Kata Kunci:** Monosodium glutamat, madu, antioksidan, gambaran mikroskopis hepar

<sup>1</sup>Mahasiswa Program studi S-1 Pendidikan Dokter FK UNDIP

<sup>2</sup>Staf Pengajar Bagian Patologi Anatomi FK UNDIP

## **THE EFFECT OF HONEY IN LIVER MICROSCOPICS APPEARANCE ON WISTAR RATS INDUCED BY MONOSODIUM GLUTAMATE**

Rekha Rakhma Hidayah<sup>1</sup>, Siti Amarwati<sup>2</sup>, Hermawan Istiadi<sup>2</sup>

### **ABSTRACT**

**Background:** *Monosodium glutamate (MSG) has been consumed widely as flavor enhancer. The effect of MSG is reported causing Chinese Restaurant Syndrome, hyperlipidemia, hyperglycemia, and oxydative stress. The toxic effect of liver is reported increasing lipid peroxydation, hepatocytes damage, degeneration and necrosis of liver cells. Honey has potential benefit in decreasing lipid peroxydation in liver as exogenous antioxydant. Honey has a hepatoprotective effect and is expected to repair liver damage caused by MSG.*

**Objective:** *To prove the effect of multilevel doses of honey administration in liver microscopics appearance on Wistar rats induced by MSG.*

**Method:** *Experimental laboratory research with a Post Test-Only Control Group Design. Sample consists of 18 male Wistar rats divided by simple random sampling into 3 groups. Group P1, P2 and P3 were given MSG orally with dose 6mg/g/day. After sixty minutes, P2 and P3 were treated orally with honey at a dose of 2g/200g/day (P2) and 4g/200g/day (P3). After 30 days intervention, all samples were terminated, livers were taken for microscopic. Analysed by Kruskal-Wallis test and Mann Whitney test.*

**Result:** *Histopathological examination showed a dominant necrosis 2<sup>nd</sup> zone in liver induced by MSG and mild damage (parenchym degeneration) in liver microscopic treated by graded doses honey. Kruskal-Wallis test result obtained significant differences between P1,P2, and P3 ( $p=0.000$ ). Mann Whitney test result obtained significant differences for P1-P2 ( $p=0.000$ ), P1-P3 ( $p=0.000$ ) but obtained insignificant differences P2-P3 ( $p=0,277$ ).*

**Conclusion:** *The multilevel doses of honey administration gives a significant difference for liver microscopic appearance on Wistar rats which is induced by MSG.*

**Keywords:** *Monosodium glutamate, honey, antioxidant, liver microscopic appearance.*

<sup>1</sup>Undergraduate Student of Medical Faculty Diponegoro University

<sup>2</sup>Lecturer of Department Anatomy Pathology, Medical Faculty Diponegoro University